

Forebygging av respiratorisk syncytialvirus-infeksjoner med palivizumab

Sammendrag

Bakgrunn. Spesifikt immunglobulin, palivizumab, tilbys risikogrupper som forebyggende behandling mot infeksjon forårsaket av respiratorisk syncytialvirus (RS-virus). Smittevernrådet utgav i 2000 nasjonale anbefalinger for bruk av palivizumab. Vi har undersøkt hvor mange premature barn ved vår avdeling som i perioden 1995 til 2000 ifølge de nasjonale anbefalingene skulle vært gitt slik forebyggende behandling, hvor mange innleggelse en slik behandling kunne ha forebygget, og kostnadene ved behandlingen.

Materiale og metoder. Vi gikk gjennom journalene til barn født før 32. svangerskapsuke i årene 1995–2000 ved Sentralsjukehuset i Rogaland og som utviklet bronkopulmonal dysplasi. Antall innleggelse første leveår for bronkopulmonal obstruksjon og RS-virusinfeksjon ble registrert.

Resultater. Blant 44 kandidater for forebygging ble ti barn innlagt første leveår med bronkopulmonal obstruksjon, hvorav tre med sikker og to med mulig RS-virusinfeksjon. Basert på resultatene fra internasjonale studier kunne to av disse innleggelsene vært forhindret med palivizumab. Hver sparte innleggelse ville kostet 857 274 kroner. Kostnadene ved ikke å behandle ble beregnet til 30 456 kroner.

Konklusjon. Forebyggende behandling med palivizumab til premature barn med bronkopulmonal dysplasi synes å gi liten gevinst. De totale kostnadene synes ikke å kunne forsvare forebyggende behandling etter de nasjonale anbefalingene.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Bente Brannsether Ellingsen*
Sonja Amdal Aase
Knut Øymar

oykn@sir.no
Barneenheten
Helse Stavanger
Postboks 8100
4068 Stavanger

* Nåværende adresse:
Barnepsykiatrisk poliklinikk
Holbergs gate15
4316 Sandnes

Respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) er globalt sett en av de hyppigste årsakene til nedre luftveisinfeksjoner hos små barn (1). Nesten alle har gjennomgått infeksjon før to års alder. Det er vanlig med reinfeksjoner senere i livet, men den første infeksjonen vil vanligvis være den alvorligste (2–6). Hos yngre barn gir ofte infeksjon med RS-virus symptomer på bronkiolitt, karakterisert ved obstruktivt luftveisbesvær og eventuelt hypoksi (7). Alle pasienter med nedsatt lungefunksjon har økt risiko for et alvorligere forløp (8–10).

Det er nylig utviklet et humanisert monoklonalt antistoff (IgG) mot RS-virus, palivizumab (11). I en randomisert, dobbeltblind multiserundersøkelse av premature barn med eller uten bronkopulmonal dysplasi fant man en reduksjon i innleggelsesfrekvens av RS-virusinfeksjon. For hele behandlingsgruppen var denne reduksjonen på 55%, for gruppen premature med bronkopulmonal dysplasi var reduksjonen 39%. Det ble ikke funnet noen effekt på respiratorbehandling eller død (11).

Nasjonalt og internasjonalt har innføring av forebyggende behandling med palivizumab vært omdiskutert. Preparatet er dyrt, og det er uklart hvem som eventuelt skal få et slikt tilbud (12–17). I Norge nedsatte Smittevernrådet våren 2000 en komité som kom med forslag til anbefalinger for behandling med palivizumab (tab 1) (16). De norske anbefalingene er basert på studier gjort i utlandet. Hensikten med vår studie var å se hvor mange barn i Sør-Rogaland som i årene 1995 til 2000 ville vært kandidater for forebyggende behandling med palivizumab etter anbefalingenes kategori A (tab 1), hvor mange av disse som ble innlagt med obstruktivt luftveisbesvær i første leveår, og hvor mange av disse som hadde sikker eller mulig RS-virusinfeksjon. I tillegg ønsket vi å beregne hva forebyggende behandling med palivizumab ville ha kostet i forhold til en mulig reduksjon av innleggelse i sykehus.

Hovedbudskap

- Infeksjon med respiratorisk syncytialvirus (RS-virus) kan gi et alvorlig forløp hos tidligere premature barn
- I norske retningslinjer anbefales palivizumab, et spesifikt immunglobulin, gitt som forebyggende behandling til barn født før 32. svangerskapsuke den første vinteren etter hjemreise
- Vår studie tyder på at palivizumab gitt til denne gruppen barn har dårlig kostnad-nytte-effekt i vårt land, og vi mener de norske retningslinjene bør vurderes på nytt

Materiale og metoder

Barneenheten ved Helse Stavanger tar imot barn i alderen 0–15 år bosatt i Sør-Rogaland. Avdelingen mottar nyfødte med behov for intensivbehandling fra hele Rogaland. Sykehuset har ca. 4 300 fødsler per år. Inkludert i studien er barn født mellom 1.1. 1995 og 31.12. 2000 før 32. svangerskapsuke som har vært innlagt ved nyfødtavdelingen og som ble utskrevet i live. Kun barn hjemmehørende i Sør-Rogaland ble inkludert. Utvelgelsen er basert på avdelingens egen registrering av svangerskapsalder ved fødsel.

Vi gjennomgikk journalene til alle inkluderte barn. Bronkopulmonal dysplasi ble definert som i de nasjonale anbefalingene for behandling med palivizumab, det vil si surstoffbehov ved 36 ukers postkonsepsjonell alder (16). Det ble registrert om barna hadde vært innlagt i barneavdelingen med infeksjonsutløst luftveisobstruksjon i første leveår.

Påvisning av RS-virusinfeksjon

Med få unntak blir alle barn som er yngre enn ett år og som er innlagt ved barneenheten med antatt infeksjonsutløst bronkopulmonal obstruksjon, i mistenkt RS-virusinfeksjon, undersøkt med tanke på mulig RS-virusinfeksjon. Vi benytter en immunfluorescensundersøkelse av nasopharynxsekret (BioMerieux, Frankrike). Ved gjennomgang på mikrobiologisk avdeling av alle registrerte prøver tatt med tanke på RS-virusinfeksjon definerte vi en *aktuell* RS-virusinfeksjon for hvert år i studieperioden som når det var påvist mer enn én positiv prøve per uke (tab 2). Videre registrerte vi for alle inkluderte barn om det ved innleggelse for bronkopulmonal obstruksjon var

Tabell 1 Nasjonale anbefalinger fra Smittevernrådet (16)

Til følgende barn kan det vurderes å gi profylaktisk behandling med palivizumab ved eller etter utskrivning fra sykehus:

A Premature barn med svangerskapsalder ved fødsel < 32 uker og med fortsatt oksygenbehov ved 36 uker postkonseptjonell alder, hvor følgende tilleggsbetingelser er oppfylt utskrivning fra sykehus skjer mindre enn 3 måneder før sesongstart eller i sesongen profylaksen gjelder barnets første RSV-sesong

B Barn under 2 år med alvorlig kronisk lungesykdom som får kontinuerlig medikamentell behandling på grunn av lungesykdom/-skade oppstått i nyfødtpå perioden som får kontinuerlig oksygenbehandling i hjemmet og med alvorlige misdannelser i luftveier og lunger (f.eks. diafragmahernie) og med alvorlig pulmonal hypertensjon

tatt prøve med tanke på RS-virusinfeksjon og hva denne prøven viste.

Vurdering av kandidater for behandling med palivizumab

Ved forebyggende behandling med palivizumab vil man ikke på forhånd ha informasjon om den faktiske sesongen det aktuelle året. Vi valgte å definere en *mulig* RS-virus-sesong fra november til april. Aktuelle kandidater i henhold til nasjonale anbefalinger vil derfor være pasienter utskrevet i månedene fra og med august til og med april (tab 1).

Beregning av behandlingstkostnader

Doseringen for palivizumab er 15 mg/kg per dose. Man må regne med at en dose vil representere en ampulle, enten på 50 mg (kr 6 163) eller på 100 mg (kr 10 239) (2001-priser). Med utgangspunkt i et barn med startvekt på 2,5 kg ved første dose, økende med 0,5 kg per måned, vil man for en fem måneder lang sesong få følgende regnestykke: (3 doser à 50 mg × 6 163) + (2 doser à 100 mg × 10 239) = kr 38 967 Summen ble multiplisert med antall barn som skulle hatt palivizumab.

Beregning av forskjeller i prosent ble utført med khikvadrattest, og p-verdier < 0,05 ble vurdert som signifikante.

Resultater

Kandidater for behandling

I det aktuelle tidsrom ble det registrert 272 barn som var født før 32. svangerskapsuke og som var utskrevet i live. 60 av disse oppfylte kriteriene for diagnosen bronkopulmonal dysplasi, hvorav 44 ble utskrevet i perioden august til april og følgelig ville vært kandidater for behandling med palivizumab. Avdelingen valgte i 2000 å behandle ett av barna som er inkludert i studien med palivizumab etter kriteriene i gruppe A (tab 1).

Barn innlagt med infeksjonsutløst luftveisobstruksjon første leveår

Av de 60 premature barna med bronkopulmonal dysplasi ble 16 (27%) innlagt med bronkopulmonal dysplasi i første leveår, mot 37 av 212 premature uten bronkopulmonal dysplasi (17,5%). Det var ikke signifikant forskjell i risiko for å bli innlagt med bronkopulmonal obstruksjon for disse to gruppene.

Av de 44 barna som var kandidater for behandling med palivizumab, ble ti innlagt med bronkopulmonal obstruksjon i første leveår.

Påvisning av sikker eller mulig RS-virusinfeksjon

Av de 16 premature med bronkopulmonal dysplasi som var innlagt i løpet av første leveår med infeksjonsutløst luftveisobstruksjon, fikk tre påvist sikker RS-virusinfeksjon ved prøve fra nasopharynxaspirat. Alle disse var kandidater for behandling med palivizumab og innlagt i den aktuelle RS-virus-sesongen (tab 3). Ett av disse barna hadde fått behandling med palivizumab. 12 barn hadde negative prøver ved undersøkelse på RS-virus. Av disse var to innlagt i aktuell RS-virus-sesong, mens en var innlagt i en periode før den beregnede sesongen der det var flere spredte positive prøver (tab 2). Vi regner disse tre som *mulige* RS-virusinfeksjoner. To av disse var kandidater for behandling med palivizumab (tab 3). Ett barn innlagt utenfor aktuell sesong var kun innskrevet en natt, og RS-virusprøve ble ikke tatt. Av 44 premature barn som var kandidater for behandling med palivizumab ble altså tre innlagt med sikker RS-virusinfeksjon og ytterligere to med mulig RS-virusinfeksjon (tab 3). Disse barna var innlagt i til sammen 27 døgn, og gjennomsnittlig liggetid var 5,4 døgn (2–9).

Eventuelle kostnader ved behandlingen

Med medikamentkostnader på 38 967 kroner (2001-priser) per behandlet barn ville ut-

Tabell 2 Aktuell RS-virus-sesong. Sesongen er definert som når det er flere enn én positiv registrering i løpet av en uke. Dataene er hentet fra arkivet ved mikrobiologisk avdeling, Helse Stavanger

Sesong	Start	Slutt
1994/95		11.4.
1995/96	13.2	29.5.
1996/97	13.2.	29.5.
1997/98	12.12.	16.3.
1998/99	12.3. ¹	30.4.
1999/00	1.11.	6.3.
2000/01	30.1.	23.4.

¹ Enkelte positive prøver fra 20.1.

giftene for 44 barn tilsvart 1 714 548 kroner, eller 285 758 kroner årlig ved Helse Stavanger. Andre utgifter til utstyr og personell kommer i tillegg. Ved en antatt reduksjon i innleggelser på 40% (11) kunne anslagsvis to innleggelser vært spart hos oss i denne perioden. Hver sparte innleggelse ville kostet 857 274 kroner i medikamentutgifter til forebyggende behandling med palivizumab.

Kostnader ved ikke å gi forebyggende behandling

Kurdøgnpris for et døgn opphold ved barneenheten per 2001 var på 2 820 kroner. Med to sparte innleggelser med gjennomsnittlig liggetid 5,4 døgn ville kostnadene ved ikke å forebygge disse innleggelsene være 30 456 kroner.

Diskusjon

Forebygging av innleggelser

Denne studien viser at dersom barneenheten ved Helse Stavanger skal følge de nasjonale anbefalingene vedrørende forebyggende behandling med palivizumab, vil gjennomsnittlig 7–8 pasienter per år få denne behandlingen på bakgrunn av kombinasjonen prematuritet og bronkopulmonal dysplasi. Av 44 barn som i løpet av seks år hadde vært kandidater for forebyggende behandling med palivizumab, ble tre innlagt med sikker og to med mulig RS-virusbronkiolitt. I en dobbeltblind randomisert undersøkelse gav forebyggende behandling med palivizumab hos premature med bronkopulmonal dysplasi en reduksjon i innleggelser for RS-virusinfeksjoner på 39%. Den absolutte risikoreduksjonen var imidlertid betydelig lavere, med et beregnet behov for å behandle 17 barn for å hindre én innleggelse for RS-virusinfeksjon (11, 13). I vår studie blir det små tall som legges til grunn for slike beregninger, men med en tilsvarende reduksjon i antall innleggelser ville vi kunne forebygge anslagsvis en til to innleggelser på seks år. Med to sparte innleggelser ville 22 barn måtte behandles for hver sparte innleggelse.

Alle barna med sikker eller mulig RS-virusinfeksjon hadde et mildt forløp av sin infeksjon og fikk kun inhalasjonsbehandling med racemisk adrenalin. Ingen av barna hadde behov for behandling med ekstra oksygen. De hadde et relativt kort sykehusopphold, gjennomsnittlig fem døgn.

Ett av barna som i løpet av studieperioden tilfredsstilte kriteriene for å få behandling med palivizumab, ble gitt slik behandling. Dette barnet ble likevel innlagt med RS-virusbronkiolitt sesongen etter, og vi har derfor sett det riktig å inkludere barnet i oversikten over aktuelle kandidater for behandling.

Av tabell 2 fremgår den aktuelle RS-virus-sesongen for hvert år i studieperioden. Det er store variasjoner fra år til år for når sesongen starter og når den slutter. Det er i de nasjonale anbefalingene ikke tatt stilling til når man skal starte den profylaktiske be-

Tabell 3 Antall barn født før 32. svangerskapsuke med bronkopulmonal dysplasi innlagt med bronkopulmonal obstruksjon første leveår; resultat av undersøkelse på RS-virusprøve og eventuelle innleggelses i aktuell RS-virus sesong

	Innlagt med bronkopulmonal dysplasi	RS-virus-positiv	RS-virus-negativ	RS-virus-prøve ikke tatt	Innlagt aktuell sesong	RS-virus+ eller innlagt aktuell sesong
Kandidat for behandling med palivizumab ¹	10	3 ²	7	0	2	5
Ikke kandidat for behandling med palivizumab	6	0	5	1	1	1

¹ Utskrevet i perioden august til april
² Hvorav én fikk forebyggende behandling med palivizumab

handlingen. Vi valgte å inkludere barn utskrevet fra august, med antatt mulig start av RS-virus sesongen i november. For de fleste årene i studien ville det vært tidlig (tab 2). I vår studieperiode var imidlertid ingen av barna utskrevet i august eller september aktuelle kandidater for behandling med palivizumab, slik at en forskyvning av oppstart av behandlingen på en eller to måneder ikke ville ha påvirket antall barn som det ville ha vært nødvendig å behandle.

De nasjonale retningslinjene (tab 1) angir ikke hvor mange doser som anbefales gitt gjennom sesongen. Det finnes ingen data om mer enn fem injeksjoner per sesong. Dersom man velger å starte på et tidspunkt som senere viser seg å ligge godt utenfor sesongen, vil man kunne få problemer med å stoppe behandlingen etter fem doser, fordi man fortsatt befinner seg i høysesongen for RS-virusinfeksjoner.

Eventuelle kostnader og andre belastninger ved behandlingen

Ved Helse Stavanger vil behandlingen av premature med palivizumab etter nasjonale anbefalinger koste 285 758 kroner årlig. Hver sparte innleggelse ville kostet 857 274 kroner. Dette tilsvarende beregninger gjort i utlandet (14, 18) og mer indirekte beregninger fra Norge (15). Med i regnestykket må det også vurderes utgifter til personell i forbindelse med behandlingen, men også sparte utgifter ved avveggede innleggelses. Det synes uansett å dreie seg om store kostnader for å spare på innleggelses av sykdomstilfeller som i de fleste tilfellene vil ha et mildt eller moderat forløp.

Minst like viktig er det etter vår mening at for å forebygge én innleggelse, må anslagsvis 22 barn få en intramuskulær injeksjon inntil fem ganger. I tillegg kommer de mer praktiske belastninger med reise og fremmøte på poliklinikk.

Konklusjon

Vi mener det er grunn til å stille spørsmål ved om gevinsten med forebyggende behandling med palivizumab til premature med bronkopulmonal dysplasi kan forsvare de høye utgiftene, merarbeidet ved behandlingen og de plagene pasientene påføres ved

behandlingen. Beslutninger om behandling i Norge kan ikke nødvendigvis tas på bakgrunn av studier i andre land, og vår studie tyder på en lav nytteeffekt av behandlingen i forhold til kostnadene ved de forholdene vi har i vårt land. Behandlingen har nå foregått over et par år i Norge, med ulik praksis ved ulike sykehus. Vi imøteser en gjennomgang av bruken så langt med nye kostnad-nytteanalyser. Dette bør kunne ut i en ny vurdering av de nasjonale anbefalingene. Vi finner det vanskelig å etablere en fast praksis med forebyggende behandling med palivizumab etter gjeldende nasjonale anbefalinger inntil videre studier foreligger.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

- Parrot RH, Kim HW, Arrobio JO, Hodes DS, Murphy BR, Brandt CD et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus infections in Washington DC. *Am J Epidemiol* 1973; 98: 289–300.
- Fjærli HO, Farstad T, Tjåde T. Infeksjon med respiratorisk syncytialvirus hos hospitaliserte barn i Akershus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2495–8.
- Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks gestation or earlier. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55–61.
- Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 4: 499–505.
- Impact-RS-VIRUS Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102: 531–7.
- The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997; 99: 93–9.
- Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000; 83: 313–6.
- Brunvand L. Palivizumab mot respiratorisk syncytialvirus? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2570–2.
- Grønn M, Lossius K, Brunvand L, Rudi HM, Nøkleby H, Bruu A-L et al. RSV-infeksjon og forebyggende behandling med monoklonalt antistoff – forslag til nasjonale anbefalinger: MSIS-rapport 2000; 28: 42.
- Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants – implications for use of RSV immune globulin: *Arch Dis Child* 2000; 83: 122–7.